

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/105852 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/48.** (74) Anwälte: SCHNEIDER, Henry usw.; Anwaltskanzlei Gulde Hengelhaupt Ziebig & Schenider, Schützenstrasse 15-17, 10117 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/06266 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Juni 2003 (13.06.2003) (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): NEUROBIOTEC GMBH [DE/DE]; Tegeler Strasse 6, 13353 Berlin (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRANDA, Karel [DE/DE]; Leonhardstrasse 5, 14057 Berlin (DE). HOROWSKI, Reinhard [DE/DE]; Spanische Allee 111a, 14129 Berlin (DE). SONKA, Karel [CZ/CZ]; Na Kodymce 26, 16000 Phaha 6 (CZ). TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 28, 13595 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/105852 A1

(54) **Title:** USE OF DOPAMINE PARTIAL AGONISTS FOR THE TREATMENT OF THE RESTLESS LEGS SYNDROME AND CORRESPONDING PHARMACEUTICAL PREPARATION

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON DOPAMIN-PARTIALAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG DES RESTLESS LEGS SYNDROMS SOWIE ENTSPRECHENDES PHARMAZEUTISCHES PRÄPARAT

(57) **Abstract:** Disclosed is the oral use of dopamine partial agonists and the physiologically acceptable salts thereof in order to create a pharmaceutical preparation for treating the restless legs syndrome, which effectively controls the symptoms while having a significantly smaller undesired effect of a medicament than medicaments known in prior art.

(57) **Zusammenfassung:** Um ein pharmazeutisches Präparat zur Behandlung des Restless Legs Syndroms bereitzustellen, welches die Symptomatik effektiv bekämpft, aber deutlich weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweist als die aus dem Stand der Technik bekannten Arzneimittel, wird die orale Verwendung von Dopamin-Partialagonisten und deren physiologisch verträglichen Salzen vorgeschlagen.

5 **Verwendung von Dopamin-Partialagonisten zur Behandlung des Restless Legs Syndroms sowie entsprechendes pharmazeutisches Präparat**

10 **Beschreibung**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Dopamin-Partialagonisten und deren physiologisch verträglichen Salzen sowie ein entsprechendes pharmazeutisches Präparat zur Behandlung des Restless Legs Syndroms.

Das Restless Legs Syndrom (RLS) ist eine neurologische Erkrankung meist der unteren Extremitäten mit einer Prävalenz von 9-15 % der erwachsenen Bevölkerung (H. Benes, Sonderdruck aus "Der medizinische Sachverständige", 2000, 96 Jahrgang, Heft 4, S. 120 -124). Da die Symptomatik bevorzugt abends auftritt und es den Patienten häufig schwer fällt, die Symptome genauer zu beschreiben, ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil der RLS-Patienten bisher fehlerhaft diagnostiziert wird. Bei ca. 10 –15 % der Patienten, die wegen Schlafstörungen einen Arzt aufsuchen, wird ursächlich RLS festgestellt. Es ist davon auszugehen, dass das RLS eine häufig übersehene Ursache einer Insomnie bzw. einer erhöhten Tagesmüdigkeit ist.

Bei dem RLS handelt es sich um eine in jüngster Zeit häufiger beschriebene Erkrankung, die durch schwere Schlafstörungen, motorische Überaktivität, erhöhte Tagesmüdigkeit und eine allgemeine Reduzierung der Lebensqualität gekennzeichnet ist. Die Krankheit ist

gekennzeichnet durch unangenehme Missemmpfindungen in den Beinen, die als "Kribbeln, Ziehen, Reißen, Brennen oder Schmerzen" beschrieben werden und fast ausschließlich in Ruhe- und Entspannungssituationen auftreten. Diese Missemmpfindungen sind verbunden mit einem nicht zu unterdrückenden Bewegungsdrang der Beine mit motorischer Unruhe, die die Betroffenen zwingt, ständig die Beine zu bewegen, zu massieren oder umherzulaufen. Charakteristisch ist eine vorübergehende Linderung oder Beseitigung der Beschwerden durch Bewegung. RLS tritt fast ausschließlich nachts auf, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Schlafqualität führt. Diese Krankheit tritt bevorzugt bei älteren Patienten auf, hier bei bis zu 10 % der Population (H. Benes, Sonderdruck aus "Der medizinische Sachverständige", 2000, 96 Jahrgang, Heft 4, S. 120 -124). Die therapeutische Beeinflussbarkeit des RLS durch dopaminerige Substanzen erinnert sehr an die Parkinsonsche Erkrankung (Parkinson's disease PD), eine Erkrankung, die durch eine Dopamin-Verarmung der substantia nigra gekennzeichnet ist. Tatsächlich kann RLS in Folge von PD auftreten, in den meisten Fällen jedoch ist die Ursache unklar (idiopathisches RLS). In manchen Fällen kann RLS auch in Folge eines Eisenmangels, einer renalen Störung, eines Hypothyroidismus, einer rheumatoiden Erkrankung, eines Vitamin-B-Mangels, einer diabetischen Erkrankung oder auch einer Reihe von anderen Erkrankungen auftreten.

Schwer betroffene Patienten wandern oft nächtelang umher und versuchen, durch physikalische Maßnahmen wie Duschen, Wickeln oder Massieren der Beine eine Linderung herbeizuführen. Gelingt es ihnen dann einzuschlafen, ist der physiologische Schlafverlauf meist durch so genannte periodische Beinbewegungen im Schlaf ("periodic leg movements during sleep" PMLS) erheblich gestört. Diese treten meist über lange Strecken der Nacht alle 20 - 40 Sekunden auf.

Darüber hinaus sind diese RLS-Patienten durch die oft erhebliche

Tagesmüdigkeit mit schweren Störungen der Tagesbefindlichkeit nur eingeschränkt einsetzbar für Berufe mit hohen Anforderungen an die Vigilanz. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität führt bei nicht gegebener oder nicht ausreichender Therapierbarkeit mitunter bis hin 5 zur Frühberentung.

Alleine diese Eigenschaften des RLS und die aus der dadurch bedingten Tagesmüdigkeit resultierenden Probleme veranschaulichen die Dimensionen des individuellen Leides wie auch des volks- 10 wirtschaftlichen Schadens.

Die Ursachen und Mechanismen dieser Erkrankung sind zum größten Teil bis heute nicht geklärt. Verschiedene neuropharmakologische Untersuchungen unterstützen die Annahme, dass zentrale Transmitter- oder Rezeptorstörungen vor allem des dopaminergen/noradrenergen Systems ätiopathologisch bei der Entstehung des RLS eine Rolle spielen. Im Mittelpunkt stehen dabei das endogene Opiat-System und möglicherweise andere Neurotransmittersysteme, die durch das dopaminerge System moduliert werden können: Als Auslöser des RLS 15 wird eine gesteigerte Erregbarkeit mono- und polysynaptischer Reflexbögen auf der Ebene des Hirnstamms und des Rückenmarks angenommen, die zu retikulär gesteuerten Enthemmungsphänomenen im absteigenden retikulo-spinalen System führt und sowohl für die Parästhesien als auch für die motorischen Phänomene verantwortlich 20 ist. Neuere funktionelle MRT-Untersuchungen bei RLS-Patienten weisen auf eine Beteiligung retikulärer mittelliniennaher Strukturen bei 25 motorischen Phänomeren und auf eine Aktivitätserhöhung im Thalamus bei sensiblen Symptomen hin (Bucher et al., 1997, Ann Neurol., 41, 639 - 645).

30

Eine erfolgreiche Therapie des RLS wird dringend benötigt, zumal die im Stand der Technik bestehenden dopaminergen Therapien nur teilweise wirksam, und darüber hinaus mit unangenehmen Neben-

wirkungen behaftet sind.

In einer Reihe klinischer Studien wurde die therapeutische Wirksamkeit verschiedener Wirkstoffe beim RLS untersucht. Zu dieser Stoffgruppe gehörten Levo-DOPA, meist in Kombination mit einem DOPA-Decarboxylase-Hemmer, und Dopaminagonisten aus der Gruppe der Ergot-Alkaloide wie z. B. Bromocriptin und Pergolid sowie Dopaminagonisten aus der Gruppe der Nicht-Ergot-Alkaloide wie z. B. Pramipexol-Dihydrochlorid und Ropinirol-Dihydrochlorid. Darüber hinaus wurden Opiate wie Oxycodeon und Propoxyphen, Benzodiazepine wie Clonazepam, Triazolam, Nitrazepam und Temazepam, Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Gabapentin sowie weitere Arzneimittel verschiedener Klassen wie z. B. Propanolol, Clonidin, Baclofen, Vitamine und Minerale getestet.

Als Hauptproblem bei der Therapie mit Levo-DOPA wurde eine Verstärkung der Symptomatik tagsüber sowie in den oberen Extremitäten gefunden. Levodopa zeigt eine kurze Effektivität, wenn es abends in einer Dosierung von 100 bis 600 mg peroral gegeben wird. Zwar wird es in der Regel gut vertragen, führt aber, aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit, nur im ersten Teil der Nacht zu einer Unterdrückung der Symptome. Eine chronische Behandlung mit Levodopa kann aufgrund von Rebound-Phänomenen zu der oben geschilderten Verschlechterung der Symptomatik führen.

Dopamin-Agonisten aus der Gruppe der Ergot-Alkaloide sind effektiver als Levo-DOPA, aber deren Eigenschaften in der chronischen Anwendung sind nicht so gut charakterisiert. Eine exakte Dosierung ist aufgrund eines sehr großen first-pass-Effektes schwierig. So erreichen z. B. nur 6 % des peroral verabreichten Bromocryptins den systemischen Blutkreislauf. Darüber hinaus sind die interindividuellen wie auch intraindividuellen Schwankungen hinsichtlich des Wirkungseintrittes wie auch der Wirkungsdauer sehr stark ausgeprägt. Ein

großes Problem stellen die sehr langen Plasma-Halbwertszeiten wie auch die sehr variablen Wirkdauern dar, so beträgt diese von Cabergolin über 40 Stunden, und die von Pergolid über 27 Stunden. Mitunter führte die Verabreichung dieser dopaminergen Arzneimittel zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Konfusion, Angstzuständen, Unruhe, Halluzinationen, mentalen Veränderungen und Doppelzehen, was teilweise zum Abbruch der Medikation führte.

5

Dopamin-Agonisten aus der Gruppe der Nicht-Ergot-Alkaloide zeigten ebenfalls teilweise Wirkungen. Pramipexol, welches eine hohe Affinität zu D2 und D3 Rezeptoren aufweist, führte bei einem Teil der Patienten zu einer fast völligen Unterdrückung der Symptomatik, die Behandlung ist aber häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation und Appetitlosigkeit verbunden, ferner mit Schwindel und 10 Tagesmüdigkeit. Ropinirol zeigt geringere Nebenwirkungen, war aber auch weniger wirksam.

15

Arzneimittel aus der Gruppe der Opiate wie z. B. Oxycodon und Propoxyphen sowie aus der Gruppe der Benzodiazepine wie z. B. Clonazepam, Triazolam, Nitrazepam und Temazepam führten teilweise 20 zu einem Rückgang der Symptomatik, können aber aufgrund der bekannten Problematik dieser Substanzgruppe wie Toleranz bzw. körperliche und psychische Abhängigkeit nur sehr eingeschränkt eingesetzt werden.

25

Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Gabapentin waren besonders effektiv in der Bekämpfung der schmerhaften RLS-Symptomatik, während sie bei der Bekämpfung der restlichen, vor allem motorischen, RLS-Symptomatik nur eine geringe Wirksamkeit zeigten.

30

Die Pharmakotherapie der PD mit dopaminergen Arzneimitteln unterscheidet sich von der RLS-Therapie dadurch, dass bei der RLS-Therapie der Arzneistoff einmal täglich, bevorzugt abends

verabreicht wird. Bei der Therapie der PD hingegen wird ein konstanter Wirkspiegel dieser Mittel angestrebt. Dieser Unterschied erklärt, warum bei der RLS-Therapie Toleranz gegen die typischen dopaminergen Nebenwirkungen in der Regel seltener beobachtet wird. Diese 5 größeren Schwankungen in den Blutplasmaspiegeln führen aber auch dazu, dass Nebenwirkungen wie z. B. Nausea, Emesis und orthostatische Beschwerden häufiger auftreten, eventuell jeden Abend. Sollten in der chronischen RLS-Therapie Toleranzerscheinungen in 10 Bezug auf die Wirksamkeit auftreten, so muss die Frequenz der Anwendungen erhöht werden, was wiederum zu einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen führt.

In der PD-Therapie wird der Einsatz von Dopamin bzw. dopaminergen Substanzen zum Abend hin verringert, da bekannt ist, dass die 15 Anwendung dopaminerger Arzneistoffe zu einer Störung des Schlafverhaltens und Schlafprofils, und in der Folge zu einer Störung der REM-Phasen, zu Tagesmüdigkeit, zu Tag-Träumen und schließlich zu Halluzinationen führen kann. Da in der RLS-Therapie die dopaminergen Substanzen ausschließlich abends angewendet werden, 20 kann dies vor allem bei Überdosierung zu einer enormen Störung des Schlafprofils führen. So konnte z. B. gezeigt werden, dass die verhältnismäßig geringe Dosierung von 0.025 mg Lisurid i.m., abends verabreicht, zu einer signifikanten Störung des Schlafprofils in der ersten Hälfte der Nacht führte. Es ist nahe liegend, dass diese 25 unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Dopaminagonisten mit längerer Halbwertszeit noch stärker ausgeprägt sind. Infolge der sehr variablen Bioverfügbarkeit kommt es bei einem Teil der Patienten auch immer zu Überdosierungen, während andere bei der gleichen Dosis unterdosiert sind. Zusammengefasst bedeutet dies, dass die Verwendung von Dopamin-Agonisten in der RLS-Therapie sehr effektiv ist, 30 aber auch eine ganze Reihe von Problemen wie einer erschweren individuellen Dosisfindung mit möglicher Toleranz und Überdosierung aufwirft. Infolgedessen treten häufig, falls die Bioverfügbarkeit zu

schnell einsetzt, Symptome wie Nausea, Emesis und orthostatische Störungen auf und Schlafstörungen sowie Tagesmüdigkeit und kognitive Probleme, falls eine Überdosierung vorliegt. Es ist einleuchtend, dass der Versuch, diese unerwünschten Effekte durch

5 Verminderung der eingesetzten Dosis zu reduzieren, meist zu einer Reduzierung des Therapieerfolges führt.

Ein Versuch, dieses Problem zu lösen, bestand darin, Dopamin-Agonisten wie z. B. Lisurid transdermal, z. B. durch Anwendung eines Pflasters, zu verabreichen. Diese Form der Verabreichung führt jedoch nicht dazu, dass die unerwünschten Arzneimittelwirkungen vollständig unterdrückt werden, und hat durch eine längere Latenzphase den großen Nachteil, dass die Therapie in den Fällen, in denen die Symptomatik am frühen Abend einsetzt und dazu führt, dass die

10 Patienten nicht einschlafen können, noch nicht wirksam ist.

15

Entsprechende transdermale therapeutische Systeme sind aus der DE 100 43 321, DE 100 53 397 und DE 100 64 453 bekannt, wobei auch Tergurid zur Anwendung kommen kann.

20 Es ist Aufgabe der Erfindung, ein Arzneimittel zur Behandlung von RLS bereitzustellen, welches die Symptomatik effektiv bekämpft und deutlich weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufweist als die aus dem Stand der Technik bekannten Arzneimittel.

25 Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst.

Dazu ist erfindungsgemäß die Verwendung von Tergurid (trans-Dihydrolisurid, N,N-Diethyl-N'-(8 α)-6-methylergolin-8-yl]-harnstoff), aber auch von cis-Dihydrolisurid, cis-trans-Dihydrolisurid und weiteren Terguridabkömmlingen wie beispielsweise 2-Chlor-Tergurid, 2-Chlor-Lisurid oder N1-Allyl-Tergurid, sowie anderen Dopaminpartialagonisten wie SDZ 208-912 oder Preclamol ((-)-3-PPP) zur Herstellung

eines Arzneimittels zur Behandlung von RLS vorgesehen, wobei die Verwendung ausschließlich oral erfolgt. Ferner wird erfindungsgemäß ein pharmazeutisches Präparat bereitgestellt, das zur oralen Verabreichung zur Behandlung von RLS formuliert ist.

5

Als physiologisch verträgliche Salze kommen Salze der Dopaminpartialagonisten mit anorganischen und organischen Säuren infrage. Zur Salzbildung geeignet sind zum Beispiel Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Glucoheptansäure, Bernsteinsäure, 10 Weinsäure, Maleinsäure usw.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Dopaminpartialagonisten und insbesondere Tergurid in der oralen Therapie des RLS ausgesprochen effektiv sind und einen sehr schnellen Wirkungseintritt 15 aufweisen, jedoch nicht die typischen Nebenwirkungen der anderen dopaminergen Substanzen wie Nausea, Emesis und orthostatische Störungen hervorrief, und auch in hoher Dosierung keine negativen Eigenwirkungen auf das Schlafprofil aufweist, so dass durch orale Verabreichung eine nahezu nebenwirkungsfreie Behandlung von RLS 20 möglich ist.

Es wurde festgestellt, dass Tergurid bei einer Dosierung von 0,5 mg p.o., eine Konzentration, die zur Bekämpfung des RLS ausreicht, bis hin zu einer Dosierung von 50 mg, was einer deutlichen Überdosierung entspricht, keinerlei Beeinträchtigungen des Schlafmusters, und vor allem keine Beeinträchtigung der REM-Phasen hervorrief. Bevorzugt wird eine Dosierung von 0,5 - 2,5 mg. In der Therapie des RLS wirkt Tergurid offensichtlich in höheren Dosierungen als partialer Agonist, wobei es speziell auf die RLS-Symptomatik als voller Agonist wirkt, auf 25 die anderen intakten dopaminergen Regelkreise aber, die Emesis, die Orthostase und das Schlafprofil regeln, keinen oder nur einen leichten Effekt ausübt. Somit besteht keine Notwendigkeit, die Dosierung mit 30 Blick auf die Nebenwirkungen speziell zu verändern. Gleichzeitig aber

tritt die erwünschte Wirkung sehr schnell ein, was sehr nützlich ist, falls die RLS-Symptomatik abends eintritt und dazu führt, dass der Patient nicht einschlafen kann. Schließlich kann, falls eine längere Wirkdauer gewünscht wird, die Dosis von 0,5, 1 mg oder noch höher gesteigert werden, ohne dass das Schlafprofil gestört wird.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass Tergurid auch in den Fällen, in denen es nach Abklingen der RLS-Symptomatik abgesetzt wurde, bei Neueintritt der Symptomatik wieder eingesetzt werden konnte. Dabei zeigte das eingesetzte Tergurid die gleiche Effektivität wie beim ersten Einsatz.

Schließlich kann bei einem Auftreten der Symptomatik während des Tages Tergurid auch tagsüber zusätzlich ohne Wirkungsverlust und ohne das Nebenwirkungsrisiko der vollen Dopaminagonisten verabreicht werden.

In Kontrast zu anderen dopaminerigen Substanzen zeigt Tergurid eine positive Wirkung auf die Stimmung, die kognitiven Leistungen und die alltäglichen Aktivitäten des Patienten, was vermutlich auf die deutlich ausgeprägten α 2-adrenolytischen Eigenschaften dieser Substanz zurückzuführen ist. Die positive Wirkung von Tergurid auf das Gesamtbefinden der Patienten bewirkt eine sehr gute Compliance des Patienten während der Therapie.

Diese α 2-adrenolytischen Eigenschaften führen auch zu einer Verbesserung der Situation der Patienten, die unter einer benignen Prostatahyperplasie leiden. Für die Patienten bedeutet dies eine deutliche Verbesserung der Schlafqualität, da die Symptome der Dysurie und Polyurie vermindert werden.

Die erfindungsgemäße Anwendung ist auch für eine Dauerbehandlung geeignet, da keine körperliche oder psychische Abhängigkeit zu

erwarten ist.

Alles in allem zeigt Tergurid eine große Effektivität bei der Behandlung des RLS, verbunden mit einer sehr guten Verträglichkeit.

5

Die erfindungsgemäße Verwendung von Dopaminpartialagonisten und insbesondere von Tergurid sowie dessen Derivaten erfolgt erfindungsgemäß ausschließlich als Arzneimittel zur oralen Applikation, die zusätzlich übliche Träger- und Hilfsstoffe aufweisen können. Als Zusatz- und Hilfsstoffe können beispielsweise Bindemittel, Füllstoffe, Tablettierhilfsmittel, Verdünnungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Benetzungsmittel, Emulgatoren, pH-Pufferzusätze, Suspensionshilfsmittel, nichtwässrige Hilfsstoffe und Konservierungsmittel verwendet werden. Zudem kann der Dopaminpartialagonist auch mit anderen Arzneistoffen kombiniert werden.

10

Ein Füllstoff kann beispielsweise aus Cellulose, Mannitol und Laktose ausgewählt sein. Als Lösungsvermittler können beispielsweise Stärke, Stärkederivate und Polyvinylpyrrolidon verwendet werden. Vorteilhaft ist die Zugabe von EDTA zu einer Lösung des Wirkstoffs. Ein Emulgator kann aus Natriumlaurylsulfat, Lecitin, Sorbitan-monooleat und Gummi arabicum ausgewählt sein. Ein Suspensionshilfsmittel kann z. B. aus Sorbitol, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel und den hydrierten Speisefetten ausgewählt sein. Als nichtwässrige Hilfsstoffe kommen unter anderem Mandelöl, Kokosnussöl, Glycerinester, Propylenglycol und Ethylalkohol in Betracht. Ein Konservierungsmittel kann aus Methyl-p-hydroxybenzoat, Ethyl-p-hydroxybenzoat, Bisulfit und Ascorbinsäure ausgewählt sein. Als Schmierstoff ist beispielsweise Magnesiumstearat verwendbar.

15

Ein Füllstoff kann beispielsweise aus Cellulose, Mannitol und Laktose ausgewählt sein. Als Lösungsvermittler können beispielsweise Stärke, Stärkederivate und Polyvinylpyrrolidon verwendet werden. Vorteilhaft ist die Zugabe von EDTA zu einer Lösung des Wirkstoffs. Ein Emulgator kann aus Natriumlaurylsulfat, Lecitin, Sorbitan-monooleat und Gummi arabicum ausgewählt sein. Ein Suspensionshilfsmittel kann z. B. aus Sorbitol, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel und den hydrierten Speisefetten ausgewählt sein. Als nichtwässrige Hilfsstoffe kommen unter anderem Mandelöl, Kokosnussöl, Glycerinester, Propylenglycol und Ethylalkohol in Betracht. Ein Konservierungsmittel kann aus Methyl-p-hydroxybenzoat, Ethyl-p-hydroxybenzoat, Bisulfit und Ascorbinsäure ausgewählt sein. Als Schmierstoff ist beispielsweise Magnesiumstearat verwendbar.

20

Ein Füllstoff kann beispielsweise aus Cellulose, Mannitol und Laktose ausgewählt sein. Als Lösungsvermittler können beispielsweise Stärke, Stärkederivate und Polyvinylpyrrolidon verwendet werden. Vorteilhaft ist die Zugabe von EDTA zu einer Lösung des Wirkstoffs. Ein Emulgator kann aus Natriumlaurylsulfat, Lecitin, Sorbitan-monooleat und Gummi arabicum ausgewählt sein. Ein Suspensionshilfsmittel kann z. B. aus Sorbitol, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel und den hydrierten Speisefetten ausgewählt sein. Als nichtwässrige Hilfsstoffe kommen unter anderem Mandelöl, Kokosnussöl, Glycerinester, Propylenglycol und Ethylalkohol in Betracht. Ein Konservierungsmittel kann aus Methyl-p-hydroxybenzoat, Ethyl-p-hydroxybenzoat, Bisulfit und Ascorbinsäure ausgewählt sein. Als Schmierstoff ist beispielsweise Magnesiumstearat verwendbar.

25

Ein Füllstoff kann beispielsweise aus Cellulose, Mannitol und Laktose ausgewählt sein. Als Lösungsvermittler können beispielsweise Stärke, Stärkederivate und Polyvinylpyrrolidon verwendet werden. Vorteilhaft ist die Zugabe von EDTA zu einer Lösung des Wirkstoffs. Ein Emulgator kann aus Natriumlaurylsulfat, Lecitin, Sorbitan-monooleat und Gummi arabicum ausgewählt sein. Ein Suspensionshilfsmittel kann z. B. aus Sorbitol, Methylcellulose, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel und den hydrierten Speisefetten ausgewählt sein. Als nichtwässrige Hilfsstoffe kommen unter anderem Mandelöl, Kokosnussöl, Glycerinester, Propylenglycol und Ethylalkohol in Betracht. Ein Konservierungsmittel kann aus Methyl-p-hydroxybenzoat, Ethyl-p-hydroxybenzoat, Bisulfit und Ascorbinsäure ausgewählt sein. Als Schmierstoff ist beispielsweise Magnesiumstearat verwendbar.

30

Die Dosierung des erfindungsgemäßen Arzneimittels ist u. a. von dem zu behandelnden Subjekt, der Stärke der Beschwerden und der Art der

Verabreichung abhängig. Die effektive Dosis für die orale, sublinguale, transdermale, rektale, topische und parenterale Verabreichung beträgt bei der Verwendung von Tergurid 0,5 - 50,0 mg/Tag, vorzugsweise jedoch 0,5 - 2,5 mg/Tag.

5

Eine orale Applikation kann beispielsweise in fester Form, als Tabletten, Kapseln, Granulationen, Pulver und Pastillen, oder in flüssiger Form, als wässrige Lösung, Suspension, Sirup oder lösbares Pulver erfolgen. Ebenso ist die Verabreichung in Form eines oralen Sprays

10

möglich. Die Wirkstoffmenge pro oraler Applikationseinheit beträgt bei der Verwendung von Tergurid 0,1 - 5,0 mg, vorzugsweise 0,5 mg.

15

Geeignet sind auch orale Retardformen, die in üblicher Weise, z. B. durch Zugabe von hydrierten Fetten und Verarbeitung mit Harzbildnern und Lacken, erhalten werden, sowie sublinguale Applikationsformen.

20

Tropfen für die orale Applikation können durch wässrige Lösungen oder Suspensionen des Wirkstoffs in Ölen unter Zugabe von Geschmackskorrigentien und/oder Lösungsvermittlern hergestellt werden. In einer Tagesdosis von 3 x 10 Tropfen können bei der Verwendung von Tergurid beispielsweise 0,5 - 5 mg enthalten sein.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet.

25

Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen in Form von Patientengeschichten näher erläutert.

Beispiel 1

30

Patient 1, männl., 62 Jahre alt, RLS seit 20 Jahren diagnostiziert, unter zahlreichen Therapieversuchen bisher kein Erfolg, zeigt unter einer Tagesdosis von 1,5 mg Tergurid oral hervorragende objektive und

subjektive Wirksamkeit (RLS Scores, 12 Epworth Scale), jetzt unter Dauertherapie ohne Wirkungsverlust oder Notwendigkeit einer Dosiserhöhung, keine Nebenwirkungen.

5 Beispiel 2

Patient 2, weibl., 45 Jahre alt, familiäre Form der RLS seit 30 Jahren, bisherige Therapie mit Biperiden wenig wirksam, sehr deutliche Besserung unter 1 mg Tergurid oral, im Auslassversuch sofort 10 Verschlechterung, unter weiterer Therapie mit 0.5 mg Teilwirksamkeit, keine Nebenwirkungen; diese Patientin wurde im weiteren Verlauf auf Pergolid umgestellt und zeigte dabei keine Verschlechterung.

Beispiel 3

15 Patient 3, 76 Jahre alt, männl., seit 9 Jahren RLS bekannt, Magnesium, Carbamazepin, Zolpidem und Badekur nur mäßig erfolgreich, wird seit 3 Monaten mit sehr gutem Erfolg mit 1 mg Tergurid oral behandelt, keine Nebenwirkungen.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von Dopamin-Partialagonisten und deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Verabreichung zur Behandlung des Restless Legs Syndroms.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Dopamin-Partialagonisten aus folgender Gruppe ausgewählt werden:
 - 15 Tergurid (trans-Dihydrolisurid),
cis-Dihydrolisurid
Dihydrolisurid (Racemat),
2-Chlor-Tergurid,
2-Chlor-Lisurid,
SDZ 208-912,
 - 20 Preclamol ((-)-3-PPP),
N1-Allyl-Tergurid.
- 25 3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Tergurid in einer Dosis von 0,5 - 50 mg/Tag appliziert wird.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Tergurid in einer Dosis von 0,5 - 2,5 mg/Tag appliziert wird.
- 30 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Dopamin-Partialagonist in Kombination mit weiteren Arzneistoffen verwendet wird.

6. Pharmazeutisches Präparat zur Behandlung des Restless Legs Syndroms, das zumindest einen Dopamin-Partialagonisten oder deren physiologisch verträgliche Salze enthält und das zur oralen Anwendung formuliert ist.
5
7. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Dopamin-Partialagonisten aus folgender Gruppe ausgewählt werden:
10 Tergurid (trans-Dihydrolisurid),
cis-Dihydrolisurid
Dihydrolisurid (Racemat),
2-Chlor-Tergurid,
2-Chlor-Lisurid,
15 SDZ 208-912,
Preclamol ((-)-3-PPP),
N1-Allyl-Tergurid.
20
8. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Präparat Tergurid eine Dosis von 0,5 - 50 mg/Tag enthält.
25
9. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass Tergurid in einer Dosis von 0,5 - 2,5 mg/Tag appliziert wird.
30
10. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Dopamin-Partialagonist in Kombination mit weiteren Arzneistoffen enthalten ist.
11. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass Tergurid alleine oder in Kombination mit galenischen Hilfsstoffen enthalten ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/48 A61P25/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 42 40 798 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA S.P.A MILANO IT) 9 June 1993 (1993-06-09) the whole document ---	6-9,11
X	US 4 711 891 A (HOROWSKI REINHARD ET AL) 8 December 1987 (1987-12-08) the whole document ---	6-9,11
P,X	WO 02 100350 A (DING KE ;LEVANT BETH (US); UNIV MICHIGAN (US); VARADY JUDITH (US);) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document ---	1-11
A	WO 02 15889 A (HOROWSKI REINHARD ;SCHERING AG (DE); TACK JOHANNES (DE); ENGFER AD) 28 February 2002 (2002-02-28) the whole document ---	1-11
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

30 September 2003

Date of mailing of the International search report

08/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Venturini, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06266

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 379 790 A (HOROWSKI REINHARD ET AL) 12 April 1983 (1983-04-12) the whole document ---	1-11
A	OLBRICH R ET AL: "AN EVALUATION OF THE PARTIAL DOPAMINE AGONIST TERGURIDE REGARDING POSITIVE SYMPTOMS REDUCTION IN SCHIZOPHRENICS" JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION, SPRINGER VERLAG, VIENNA, AT, vol. 84, no. 3, 1991, pages 233-236, XP001061450 ISSN: 0300-9564 the whole document ---	1-11
A	SVENSSON K ET AL: "PARTIAL DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS REVERSE BEHAVIORAL, BIOCHEMICAL AND NEUROENDOCRINE EFFECTS OF NEUROLEPTICS IN THE RAT: POTENTIAL TREATMENT OF EXTRAPYRAMIDAL SIDE EFFECTS" NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 32, no. 10, 1993, pages 1037-1045, XP000949463 ISSN: 0028-3908 the whole document ---	1-11
A	STIASNY K ET AL: "RESTLESS LEGS SYNDROME AND ITS TREATMENT BY DOPAMINE AGONISTS" PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS, ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB, vol. 7, 1 November 2000 (2000-11-01), pages 21-25, XP000992182 ISSN: 1353-8020 the whole document ---	1-11
A	PIROSEK, Z. ET AL.: "Preclamoland Parkinsonian fluctuations" CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, vol. 16, no. 6, pages 550-5554, XP009018352 the whole document -----	6-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06266

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 4240798	A	09-06-1993	IT DE ES	1252163 B 4240798 A1 2109114 A1	05-06-1995 09-06-1993 01-01-1998
US 4711891	A	08-12-1987	DE AT AU AU CA DE DK EP IE IL JP JP ZA	3522894 A1 146963 T 573448 B2 5920686 A 1285880 C 3650590 D1 288786 A 0207882 A2 80545 B1 79207 A 2618375 B2 62059211 A 8604717 A	02-01-1987 15-01-1997 09-06-1988 08-01-1987 09-07-1991 13-02-1997 25-12-1986 07-01-1987 09-09-1998 04-04-1993 11-06-1997 14-03-1987 25-02-1987
WO 02100350	A	19-12-2002	WO	02100350 A2	19-12-2002
WO 0215889	A	28-02-2002	DE AU AU WO WO EP EP	10043321 A1 1046202 A 1046302 A 0215889 A1 0215890 A1 1311248 A1 1311249 A1	28-03-2002 04-03-2002 04-03-2002 28-02-2002 28-02-2002 21-05-2003 21-05-2003
US 4379790	A	12-04-1983	DE DE AT AU AU CA CS DD DE DK EP ES HU IE IL JP JP JP SU YU	2924102 A1 3016691 A1 3864 T 541679 B2 5913580 A 1140922 A1 223809 B2 151449 A5 3063869 D1 252680 A , B, 0021206 A1 8101073 A1 184786 B 49991 B1 60261 A 1456316 C 56002982 A 63002265 B 965356 A3 154480 A1	18-12-1980 29-10-1981 15-07-1983 17-01-1985 18-12-1980 08-02-1983 25-11-1983 21-10-1981 28-07-1983 14-12-1980 07-01-1981 01-03-1981 29-10-1984 22-01-1986 31-10-1983 09-09-1988 13-01-1981 18-01-1988 07-10-1982 30-09-1983

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06266

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/48 A61P25/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 42 40 798 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA S.P.A MILANO IT) 9. Juni 1993 (1993-06-09) das ganze Dokument ---	6-9,11
X	US 4 711 891 A (HOROWSKI REINHARD ET AL) 8. Dezember 1987 (1987-12-08) das ganze Dokument ---	6-9,11
P,X	WO 02 100350 A (DING KE ;LEVANT BETH (US); UNIV MICHIGAN (US); VARADY JUDITH (US)); 19. Dezember 2002 (2002-12-19) das ganze Dokument ---	1-11
A	WO 02 15889 A (HOROWSKI REINHARD ;SCHERING AG (DE); TACK JOHANNES (DE); ENGFER AD) 28. Februar 2002 (2002-02-28) das ganze Dokument ---	1-11
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifehlhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
30. September 2003	08/10/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Venturini, F

INTERNATIONALES FORSCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06266

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 379 790 A (HOROWSKI REINHARD ET AL) 12. April 1983 (1983-04-12) das ganze Dokument ---	1-11
A	OLBRICH R ET AL: "AN EVALUATION OF THE PARTIAL DOPAMINE AGONIST TERGURIDE REGARDING POSITIVE SYMPTOMS REDUCTION IN SCHIZOPHRENICS" JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION, SPRINGER VERLAG, VIENNA, AT, Bd. 84, Nr. 3, 1991, Seiten 233-236, XP001061450 ISSN: 0300-9564 das ganze Dokument ---	1-11
A	SVENSSON K ET AL: "PARTIAL DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS REVERSE BEHAVIORAL, BIOCHEMICAL AND NEUROENDOCRINE EFFECTS OF NEUROLEPTICS IN THE RAT: POTENTIAL TREATMENT OF EXTRAPYRAMIDAL SIDE EFFECTS" NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 32, Nr. 10, 1993, Seiten 1037-1045, XP000949463 ISSN: 0028-3908 das ganze Dokument ---	1-11
A	STIASNY K ET AL: "RESTLESS LEGS SYNDROME AND ITS TREATMENT BY DOPAMINE AGONISTS" PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS, ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB, Bd. 7, 1. November 2000 (2000-11-01), Seiten 21-25, XP000992182 ISSN: 1353-8020 das ganze Dokument ---	1-11
A	PIROSEK, Z. ET AL.: "Preclamoland Parkinsonian fluctuations" CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, Bd. 16, Nr. 6, Seiten 550-5554, XP009018352 das ganze Dokument ---	6-11

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06266

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4240798	A	09-06-1993	IT DE ES	1252163 B 4240798 A1 2109114 A1		05-06-1995 09-06-1993 01-01-1998
US 4711891	A	08-12-1987	DE AT AU AU CA DE DK EP IE IL JP JP ZA	3522894 A1 146963 T 573448 B2 5920686 A 1285880 C 3650590 D1 288786 A 0207882 A2 80545 B1 79207 A 2618375 B2 62059211 A 8604717 A		02-01-1987 15-01-1997 09-06-1988 08-01-1987 09-07-1991 13-02-1997 25-12-1986 07-01-1987 09-09-1998 04-04-1993 11-06-1997 14-03-1987 25-02-1987
WO 02100350	A	19-12-2002	WO	02100350 A2		19-12-2002
WO 0215889	A	28-02-2002	DE AU AU WO WO EP EP	10043321 A1 1046202 A 1046302 A 0215889 A1 0215890 A1 1311248 A1 1311249 A1		28-03-2002 04-03-2002 04-03-2002 28-02-2002 28-02-2002 21-05-2003 21-05-2003
US 4379790	A	12-04-1983	DE DE AT AU AU CA CS DD DE DK EP ES HU IE IL JP JP JP SU YU	2924102 A1 3016691 A1 3864 T 541679 B2 5913580 A 1140922 A1 223809 B2 151449 A5 3063869 D1 252680 A , B, 0021206 A1 8101073 A1 184786 B 49991 B1 60261 A 1456316 C 56002982 A 63002265 B 965356 A3 154480 A1		18-12-1980 29-10-1981 15-07-1983 17-01-1985 18-12-1980 08-02-1983 25-11-1983 21-10-1981 28-07-1983 14-12-1980 07-01-1981 01-03-1981 29-10-1984 22-01-1986 31-10-1983 09-09-1988 13-01-1981 18-01-1988 07-10-1982 30-09-1983